

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 752 732

(21) N° d'enregistrement national : 96 10528

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 9/52, C 07 C 233/57

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 28.08.96.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE MEDICAMENT —
FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.03.98 Bulletin 98/10.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(72) Inventeur(s) : PAILLARD BRUNO, GOUTAY ERIC,
AVAN JEAN LOUIS et BOUGARET JOEL.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : REGIMBEAU.

(54) FORME GALENIQUE A LIBERATION PROLONGEE DE MILNACIPRAN.

(57) L'objet de la présente invention concerne une forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 140 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2 000 µm et renfermant de 150 à 1 000 µg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobée par un film, à base d'au moins un polymère non hydro soluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 µm, ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant:

- entre 10 et 55% de la dose libérée en 2 heures,
- entre 40 et 75% de la dose libérée en 4 heures,
- entre 70 et 90% de la dose libérée en 8 heures,
- entre 80 et 100% de la dose libérée en 12 heures.

FR 2 752 732 - A1



- 5 L'objet de la présente invention concerne la mise au point d'une forme multiparticulaire de type minigranules à libération contrôlée pour la voie orale, permettant l'administration en une prise journalière unique d'un antidépresseur particulier, à savoir : le Milnacipran.
- 10 L'originalité de cette invention repose sur la conception de cette forme minigranule ou minisphère qui, par association :
- de la concentration en Milnacipran par minigranule,
 - des caractéristiques physico-chimiques du film d'enrobage,
 - 15 - et de l'épaisseur de ce film,
- permet de contrôler de façon surprenante la libération *in vitro* sur plusieurs heures d'une molécule dont la solubilité aqueuse est voisine de 800 g/l, rendant alors possible la monoprise de cette entité.
- 20 Le Milnacipran et ses énantiomères Cis se présentent sous forme de chlorhydrates, dont les solubilités aqueuses sont voisines de 800 g/l. Actuellement, ces molécules extrêmement solubles formulées avec du Phosphate dicalcique, de la Carboxyméthylcellulose calcique et de la
- 25 Polyvinylpyrrolidone, conditionnées en gélules, ne permettent pas d'atteindre cet objectif, puisque la libération *in vitro* à partir de cette forme de 50 mg de Milnacipran est totale à trente minutes, obligeant alors la prise d'une gélule le matin et d'une gélule le soir.
- 30 Par opposition et de façon surprenante, la présente invention concerne une forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 140 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère

active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2 000 µm et renfermant de 150 à 1 000 µg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobé par un film, à base d'au moins un polymère non hydrosoluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 µm, ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant :

- 10 * entre 10 et 55 % de la dose libérée en 2 heures,
 * entre 40 et 75 % de la dose libérée en 4 heures,
 * entre 70 et 90 % de la dose libérée en 8 heures,
 * entre 80 et 100 % de la dose libérée en 12 heures.

15 Cette forme minigranule dosée de 80 mg à 120 mg, plus précisément 100 mg de Milnacipran sous forme racémique, ou d'une dose thérapeutiquement équivalent de dérivé Cis Dextrogyre, assure le maintien de l'activité thérapeutique sur le nycthémère tout en écrétant les valeurs des concentrations plasmatiques.

20 On rappellera tout d'abord que le Milnacipran, nouvel antidépresseur (brevets n° FR 2 508 035 - EP 200 638 et FR 2 640 972) présente une activité pharmacologique originale puisqu'il permet une inhibition mixte de la capture de la noradrénaline et de la sérotonine, sans effet sur la dopamine.

25 Sa structure chimique fait apparaître deux carbones asymétriques, conférant à la molécule une isométrie de type Cis et Trans, pour laquelle il a été démontré que les deux énantiomères Cis sont les formes actives, préférentiellement obtenue par synthèse.

30 Il a été également démontré que pour ces dérivés Cis, la forme destrogyre est plus active que la forme levogyre.

C'est pourquoi l'objet de la présente invention s'applique à la fois à la molécule racémique le Milnacipran, mais également aux deux énantiomères Cis, puisque les propriétés physicochimiques impliquées dans les processus diffusionnels à partir de la forme restent identiques.

5

Le Milnacipran et ses formes énantiomères Cis présentent une biodisponibilité absolue supérieure à 85 % et une demi-vie biologique comprise entre 7 et 9 heures, ces propriétés étant tout à fait compatibles, au plan pharmacocinétique, avec la conception d'une forme à libération prolongée à une prise par jour.

De façon générale, deux étapes distinctes sont à considérer dans la réalisation technique des minigranules à libération prolongée, à savoir :

15

- la phase de réalisation des minisphères actives,
- la phase de pelliculage des minisphères actives.

Plusieurs technologies peuvent être utilisées pour la réalisation des 20 minisphères actives :

25

- * le montage en turbine qui consiste en un saupoudrage du principe actif à l'aide d'un liant sur des noyaux de saccharose ou de saccharose et d'amidon appelés encore non-pareils ;
- * le montage en lit d'air fluidisé qui consiste à pulvériser une solution ou une dispersion de principe actif à l'aide d'un liant sur le lit de non-pareils. Cette pulvérisation peut se faire de haut en bas, de bas en haut (méthode du Würster) ou tangentielle (méthode du rotor). Dans ce dernier cas, le principe actif peut être pulvérisé sous forme solide de façon concomitante au liquide de mouillage, à l'aide d'une trémie d'alimentation ;

30

* la rotogranulation qui permet d'obtenir des grains sphériques à partir d'un mélange actif-excipients adéquate sur lequel est pulvérisée une solution liante. Cette technologie est réalisable à partir de rotogranulateurs associés ou non à un lit d'air fluidisé ;

5

* l'extrusion-sphéronisation qui permet la réalisation de grains sphériques. Il s'agit d'obtenir, à partir d'un mélange actif-excipients adéquate, une masse plastique après mélange avec une solution liante.

10

La masse plastique est alors extrudée à partir de différents systèmes permettant d'acheminer et/ou d'extruder cette masse (extrudeur à cylindres, extrudeur à engrenages, à pistons, à mono ou bivis, à extrusion axiale ou radiale).

15

Les extrudats obtenus sont alors sphéronisés dans un sphéroniseur adapté.

De manière classique, deux techniques sont employées pour l'obtention
20 des minigranules enrobés :

- la turbine : les minisphères actives non enrobées sont introduites au sein d'une turbine perforée ou non. Une solution ou dispersion d'enrobage est alors pulvérisée sur le lit de minisphères à l'aide d'un pistolet ou buse ou de tout autre système adapté permettant la réalisation d'un film continu, régulier et reproductible ;

- le lit d'air fluidisé : en fonction du mode de pulvérisation choisi, le pelliculage des minisphères actives peut être réalisé en "top-spray", en "bottom-spray" ou en "tangential-spray". Les deux dernières techniques assurent un enrobage plus régulier, plus continu et plus reproductible que la première technique.

Le problème majeur auquel est confronté l'homme de l'art pour la mise au point d'une forme à libération prolongée, de manière générale et de type minigranules en particulier, est la solubilité aqueuse de la molécule.

5

Dans le cas présent, le Milnacipran ainsi que ses énantiomères actifs sont très facilement solubles dans l'eau (solubilité = 800 g/l). Rappelons qu'il est impossible d'utiliser les formes bases pour des raisons de stabilité.

10 En effet, il est connu pour l'homme de l'art qu'avec de telles molécules, le formateur devant mettre au point une forme à libération prolongée, est confronté au problème antinomique suivant :

- * éviter le phénomène de brusque décharge très fréquent avec ce type de molécules et qui, dans certain cas, est synonyme d'effets secondaires,
- * et assurer un parfait contrôle de la libération de la totalité de la dose administrée afin d'éviter tout perte de produit.

20

Certains formulateurs ont résolu ce problème :

- * en associant au sein d'une même formulation plusieurs fractions de minigranules (DE-3 941 703), fraction non enrobée assurant la libération au cours des premières minutes, fraction enrobée avec un taux de polymère important contrôlant la diffusion durant les heures suivantes,
- * ou en associant au sein d'une même formulation, des minigranules avec des pelliculages multi-couches (US-4,894,240 - WO-9 3097 67) ou des compositions chimiques de polymères d'enrobage de natures hétérogène (EP-508 653 - EP-0 322 277).

La présente invention apporte par la conception de cette forme minigranules à libération prolongée de Milnacipran, de solubilité aqueuse égale à 800 g/l, une solution moins contraignante pour le développeur.

5

En effet, les formules, objets de la présente invention, permettent par leur conception (teneur en principe actif par minigranule, épaisseur du film et composition du film) d'aboutir à une libération in vitro compatible avec l'objectif thérapeutique, tout en ne faisant appel qu'à 10 un seul type de minigranules par formule.

Il est très difficile par absence de références de décrire, pour une molécule de solubilité supérieure à 500 g/l, ce que pourrait être la conception d'une forme minigranule fabriquée par la technologie d'air 15 fluidisé et/ou turbine.

A titre de comparaison, on se référera à la publication "Chlorpheniramine maleate controlled release spheres, I - Effect of ethylcellulose and dibutyl sebacate levels", A.R. Ortiz LABRADOR, E.S. 20 CHALY (# 1146), Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 20, 1993 où les auteurs appliquent jusqu'à 30 % d'Ethylcellulose associé au Dibutyl sébacate pour obtenir un profil de libération retardée.

Dans le brevet EP-350 246, une base organique est utilisée comme agent 25 modulateur de la libération.

Dans le brevet WO-953 491, ce sont des bases minérales qui sont utilisées comme supports contrôlant la libération.

30 Dans le document WO-9 201 446, on utilise des substances hydrophobes (paraffine, cires, alcool stéarlique) associées à un film de nature acrylique, pour contrôler la libération de principes actifs solubles tels que le salbutamol, la chlorpheniramine maleate.

Il est évident pour l'homme de l'art que ce type de formulation est très difficilement réalisable et transposable en lit d'air fluidisé.

Dans le brevet EP-249 949, le formuleur réalise un pré-mélange de la molécule soluble avec un polymère non ionique et une charge minérale, avant de les pulvériser sur le non pareil, sur lequel ensuite il applique le film non soluble. Dans cet exemple, il y a en fait une couche intermédiaire limitant la diffusion du principe actif vers le film d'enrobage.

10

La solution proposée dans le cadre de la présente invention est beaucoup plus simple et plus facilement industrialisable, comme le montrent plus particulièrement les exemples n° 13 et 14 ci-après, car elle propose une forme minigranules composée d'un seul type de sphéroïdes :

- dont le noyau non pelliculé est de taille avantageusement comprise entre 710 et 850 µm,
- 20 - dont la teneur en principe actif par minigranule est de préférence voisine de 510 µg,
- et dont le pelliculage à base d'éthylcellulose en solution éthanolique est avantageusement compris entre 4 % et 10 %, soit 25 une épaisseur faible de 20 µm à 60 µm par minigranule.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention seront même compris à la lecture de la description détaillée faite ci-après, notamment en regard d'un certain nombre d'exemples de mise en œuvre particuliers.

Les composants utilisables pour le montage du Milnacipran en turbine sont :

- * des minisphères composées de saccharose et/ou d'amidon, appelées encore non-pareils. Ces non-pareils ont été obtenus par dépôts successifs de saccharose et/ou d'amidon sur un cristal de saccharose. Les non-pareils utilisés sont composés de préférence de 5 75 % de saccharose et de 25 % d'amidon.

Les non-pareils présentent différentes tailles allant de 200 microns à 2 mm.

- 10 Les non-pareils utilisés présentent, de préférence, une taille comprise entre 500 et 1 000 microns et plus particulièrement comprise en 710 et 850 microns.

- * 15 un agent liant pulvérisé en solution sur le lit de minisphères. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthyl cellulose, peut être de la gélatine, peut-être une solution de saccharose, peut-être une gomme telle que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, des pectines, des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

20 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 3 à 50 % et dans le produit fini de 0,5 à 30 %.

25 Le liant utilisé est, de préférence, la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire voisin de 50 000 Da (type K30) à un taux de 20 % dans la solution de mouillage et à un taux de 2 à 4 % dans les minisphères actives.

- 30 * 30 le solvant utilisé pour véhiculer le liant peut être un solvant organique de type chlorure de méthylène, acétone, un alcool tel que l'isopropanol ou l'éthanol, de l'eau purifiée, ou des

combinaisons miscibles de ces différents solvant. Le solvant utilisé de préférence est l'éthanol.

- 5 * un agent destiné à éviter l'agglomération des minigranules entre eux est de façon avantageuse utilisé par saupoudrage sur le lit de noyaux.

10 Des dérivés de la silice, des oxydes métalliques tel que l'oxyde de titane, des silicates tel que le talc peuvent être utilisés à des taux compris entre 0,5 et 20 % du poids des minisphères actives.

Le talc est utilisé de préférence à un taux compris entre 3 et 4 %.

15 Le Milnacipran est saupoudré sur le lit de noyaux et son taux peut être compris entre 5 et 90 % dans les minisphères. Ce taux est compris de préférence entre 45 et 55 % et est de préférence de 51 %.

20 Soit une concentration de Milnacipran par minigranules comprise entre 450 µg et 550 µg et préférentiellement voisine de 510 µg puisque la minisphère active pèse de préférence 1 mg.

Les composants utilisés lors du montage du Milnacipran en lit d'air fluidisé sont :

- 25 * des minisphères composées de saccharose et/ou d'amidon appelées encore non-pareils. Ces non-pareils ont été obtenus par dépôts successifs de saccharose et/ou d'amidon sur un cristal de saccharose. Les non-pareils utilisés sont composés de préférence de 75 % de saccharose et de 25 % d'amidon.

30 Les non-pareils présentent différentes tailles allant de 200 µm à 2mm.

Les non-pareils utilisés présentent, de préférence, une taille comprise entre 500 et 1 000 µm et plus particulièrement entre 710 et 850 µm.

5 * Un agent liant pulvérisé en solution sur le lit de minisphères. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose tels que l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la carboxyméthyl cellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une gomme telle que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, des pectines, des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

10 15 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 3 à 50 % et dans le produit fini de 0,5 à 30 %.

20 Le liant utilisé est de préférence la polyvinylpyrrolidone de poids moléculaire voisin de 50 000 Da (type K30) à un taux de 0 à 20% et plus précisément 6,7 % dans la solution de mouillage et de 5 à 25% plus précisément 15,4 % dans les minisphères actives.

25 * Le solvant utilisé pour véhiculer le liant peut être l'isopropanol et/ou l'acétone, l'éthanol et/ou l'acétone et est de préférence l'isopropanol.

* Le Milnacipran est pulvérisé sous forme d'une dispersion à un taux de 10 à 40 % dans le solvant. Son taux préférentiel est de 20 % dans le solvant.

30 Le Milnacipran peut représenter 5 à 90 % de la minisphère active. Il est compris de préférence entre 40 et 50 % et est de préférence de 46 %.

Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 150 et 185 µg et préférentiellement voisine de 170 µg quand les non-pareils sont de taille comprise entre 500 et 600 µm.

5 Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 440 et 555 µg et préférentiellement voisine de 510 µg quand les nonpareils sont de taille comprise entre 710 et 850 µm:

10 Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise entre 680 et 850 µg et préférentiellement voisine de 780 µg quand les nonpareils sont de taille comprise entre 850 à 1 000 µm.

Les composants utilisés lors de la réalisation de minisphères actives en extrusion-sphéronisation sont :

15 * Un diluant qui peut être de nature hydrophile ou hydrophobe.
Le diluant hydrophile composants peut être de nature cellulosique telles que la cellulose microcristalline, la cellulose sodique voire l'hydroxypropylméthylcellulose. Le lactose et l'amidon peuvent également être utilisés.

20 Le diluant lipophile peut être un monoglycéride, un diglycéride, un triglycéride.

25 Ces diluants représentent 5 à 90 % de la minisphère active. Le diluant utilisé de préférence est la cellulose microcristalline à un taux compris entre 25 et 75 % et de préférence à un taux de 50 %.

30 * Un agent liant. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose telles que l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthylcellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une gomme telles que la gomme arabique, la gomme adragante, la

gomme guar, peut être des pectines ou des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

- 5 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 0 à 50%.

Cet agent liant peut varier de 0 à 20 % dans les minisphères actives.

- 10 Lorsque le diluant est la cellulose microcristalline, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'agent liant.

- 15 * Un solvant est utilisé pour mouiller le mélange des différents composants et en faire une masse extrudable.

Des alcools tels que l'éthanol ou l'isopropanol peuvent être utilisés en association ou pas avec de l'eau purifiée. L'eau purifiée est utilisée de préférence pour mouiller les particules.

- 20 * Le principe actif, lors de cette opération, est introduit à un taux compris entre 5 et 90 % du poids des minisphères actives; de préférence à un taux compris entre 25 et 75% du poids des minisphères actives et plus particulièrement voisin de 50 %. Soit une concentration de Milnacipran par minigranule comprise de préférence entre 250 et 750 µm et plus particulièrement de 500 µg.

Les composants utilisés lors de la réalisation des minisphères actives en rotogranulation sont:

- 30 * Un diluant qui peut être de nature hydrophile ou hydrophobe.

Le diluant hydrophile composants peut être de nature cellulosique telles que la cellulose microcristalline, la cellulose sodique voire

l'hydroxypropylméthylcellulose. Le lactose et l'amidon peuvent également être utilisés.

5 Le diluant lipophile peut être un monoglycéride, un diglycéride, un triglycéride.

10 Ces diluants représentent 5 à 90 % de la minisphère active. Le diluant utilisé de préférence est la cellulose microcristalline à un taux compris entre 40 et 60 % et de préférence à un taux de 50 %.

15 10 * Un agent liant. Cet agent liant peut être un dérivé de la cellulose telles que l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthylcellulose, peut être de la gélatine, peut être une solution de saccharose, peut être une gomme telles que la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme guar, peut être des pectines ou des alginates. Il peut être dérivé de la polyvidone telle que la polyvinylpyrrolidone de différents poids moléculaires.

20 20 Le taux de ces liants dans la solution de mouillage peut atteindre 0 à 50 %.

25 25 Cet agent liant peut varier de 0 à 20 % dans les minisphères actives.

30 25 Lorsque le diluant est la cellulose microcristalline, il n'est pas nécessaire d'utiliser d'agent liant.

30 30 * Un solvant est utilisé pour mouiller le mélange des différents composants et en faire une masse extrudable.

Des alcools tels que l'éthanol ou l'isopropanol peuvent être utilisés en association ou pas avec de l'eau purifiée. L'eau purifiée est utilisée de préférence pour mouiller les particules.

- * Le principe actif, lors de cette opération, est introduit à un taux compris entre 5 et 90 % du poids des minisphères actives, de préférence à un taux compris entre 40 et 60 % du poids des minisphères actives et plus particulièrement voisin de 50 %. Soit 5 une concentration de Milnacipran par minigranule comprise de préférence entre 500 et 750 µm et plus particulièrement de 625 µg.

L'enrobage des minisphères se compose de polymères filmogènes insolubles dans l'eau mais perméables aux liquides physiologiques et 10 qui laissent passer, par des phénomènes de diffusion, le Milnacipran en solution.

- * Les agents d'enrobage utilisés traditionnellement sont des dérivés de copolymères acryliques, des alkylcelluloses, l'éthylcellulose et 15 les laques d'origine naturelle telle que la gomme shellac.

Dans l'invention sont utilisés des copolymères méthacryliques de type poly (éthylacrylate, méthyl méthacrylate) en dispersion aqueuse commercialisés sous le nom d'Eudragit NE30D, ou de type poly (éthyl 20 acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthyl ammoniuméthyl méthacrylate chloride) en solvants organiques (RS100 ou RL100) ou en dispersion aqueuse RS30D/RL30D dont la perméabilité est fonction du taux de groupements ammonium (RL>RS).

25 Les polymères sont utilisés à des taux compris entre 5 et 50 % en poids de polymère sec par rapport au poids des minisphères actives.

Le polymère d'appellation commerciale Eudragit RL100 ou RL30D n'est pas utilisé à ces taux mais respectivement en association avec les 30 polymères d'appellation commerciale Eudragit RS100 ou RS30D à des taux pouvant aller de 1 à 20 % du taux global de polymères d'enrobage.

- * D'autres agents d'enrobage tels que l'éthylcellulose de différents grades sont utilisés. Dans l'invention, l'éthylcellulose peut être

utilisée en solution dans un solvant tels que le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, le méthanol et l'éthanol ou un mélange de ces solvants. L'éthanol est utilisé de préférence.

5 Le taux d'éthylcellulose représente, en poids de polymère sec, 2,5 à 50 % du poids des minisphères actives et, de préférence, est compris entre 3 et 15 % et plus particulièrement entre 5 et 10 %.

10 L'éthylcellulose peut également se présenter sous forme de dispersion aqueuse prête à l'emploi tels que l'Aquacoat ECD30 ou le Surelease qui se différencie entre autres de l'Aquacoat ECD30 par le fait que le plastifiant est intégré à la dispersion.

15 * Les dispersions aqueuses d'éthylcellulose sont utilisées à des taux de substances solides représentant de 5 à 30 % du poids des minisphères actives. Les taux utilisés représentent de préférence 12,5 à 17,5 % de ces minisphères.

20 * Il est possible d'associer à ces dispersions des hydroxypropyl méthylcelluloses de bas poids moléculaire solubles dans l'eau, de la polyvinylpyrrolidone, des polyéthylène glycols de bas poids moléculaire ou toutes autres substances solubles susceptibles de favoriser la création de pores dans la membrane à des taux compris entre 1 et 20 % du film d'enrobage.

25 Dans notre cas, il n'a pas été intégré de polymère soluble à la formule.

30 * Les polymères d'enrobage utilisés dans cette étude ont été associés à des plastifiants destinés à améliorer la formation et la qualité du film.

Les plastifiants utilisés peuvent être: le diméthylphthalate, le diéthylphthalate, le dibutylphthalate, le dibutylsébacate, le

triéthylcitrate, l'acétyltriéthylcitrate, le tributylcitrate, l'acétyltributylcitrate, la triacétine, les polyéthylènes glycols, le propylène glycol, les glycerols, les glycérides tels que le monoglycéride acétylé, l'huile de coco fractionnée et l'huile de ricin.

5

Les plastifiants sont utilisés à des taux compris entre 0 et 50 % du poids de polymère sec.

10

Ils sont utilisés de préférence à des taux compris entre 15 et 25 % du poids de polymère sec.

Le plastifiant utilisé de préférence est le triéthylcitrate à un taux représentant 20% du poids de polymère sec.

15

* Des agents de charge sont utilisés tels que des oxydes métalliques, des silices, des silicates en particulier le silicate de magnésium à des taux compris entre 10 et 100 % du poids de polymère sec.

20

Les taux utilisés avec les dérivés acryliques sont compris de préférence entre 50 et 100 % de talc alors qu'ils sont compris entre 20 et 70 % avec l'éthylcellulose en solution éthanolique et de préférence égale à 50 %.

25

* Des agents antimoussants, tels les dérivés de la silicone, peuvent être intégrés aux différentes formulations à des taux compris entre 0 et 0,5 % des minisphères actives.

30

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent, qui constituent des modes de mise en œuvre particuliers des différents procédés et qui font référence à différents types de composants selon la formule.

Les exemples allant de 1 à 5 décrivent les procédés et composants utilisés pour la réalisation des minigranules actifs.

Les exemples allant de 6 à 16 décrivent les procédés et composants utilisés pour la réalisation de l'enrobage des minigranules actifs.

5 La technique de contrôle de dissolution in vitro utilisée pour caractériser ces formules, est directement inspirée de la monographie USP XXIII, DISSOLUTION, avec l'appareil à palette (type 2), la vitesse des palettes est fixée à 120 RPM, le milieu de dissolution est soit le tampon phosphate (0,066M) pH=7,2, soit de l'eau purifiée.

10 Exemple n° 1 :

L'exemple 1 décrit la réalisation de minigranules dosés en Milnacipran à partir d'une fixation du principe actif en turbine.

15 Dans une turbine pleine de taille laboratoire, un kilogramme de non pareils de taille comprise entre 710 et 850 microns est introduit. Une solution éthanolique de polyvinylpyrrolidone K30 à 20 % est pulvérisée afin d'humecter les neutres et les rendre légèrement collants.

20 Le Milnacipran, après tamisage sur tamis d'ouverture de maille de 600 microns, est projeté à l'aide d'une pelle sur le lit de noyaux. Du talc peut être introduit au lit de noyau en cas de collage. Le cycle se termine après un court séchage qui permet au Milnacipran d'adhérer complètement au noyau.

25 Les cycles se succèdent ainsi jusqu'à épuisement du Milnacipran.

En fin de fixation, une proportion de talc est déposée en surface du minigranule à l'aide de la solution de PVP K30 afin d'isoler le 30 Milnacipran de l'humidité extérieure.

Un séchage terminal en turbine est effectué sur une période de quatre heures venant s'ajouter aux séchages intermédiaires réalisés au terme de chaque cycle.

Cette opération de fixation a été réalisée sur une turbine de taille pilote et semi-industrielle. Le mode opératoire reste le même si ce n'est que les quantités de matières premières sont multipliées par des facteurs 8 et 56.

5

Composants	Quantités mises en oeuvre (kg)			Formule centésimale (%)
	Turbine laboratoire	Turbine pilote	Turbine semi-ind.	
10	Non-pareils	0,832	6,658	46,60
	Milnacipran	1,000	8,000	56,00
	PVP K30	0,048	0,382	2,70 ± (80 %)
	Talc	0,072	0,580	4,06
				3,71

Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule non enrobé est voisine de 510 µg, conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant environ 195 minigranules.

Exemple n° 2 :

20 Le procédé utilisé dans cet exemple est celui du lit d'air fluidisé équipé d'un système de pulvérisation par le bas de type Würster. L'appareillage utilisé est de marque GLATT de type GPCG1.

25 Une solution d'Isopropanol concentrée à 6,7 % de PVP K30 est réalisée. Le Milnacipran est ajouté à cette solution par dispersion à l'aide d'un disperseur Ultra Turrax pendant dix minutes. Le Milnacipran représente 20,2 % de la dispersion.

30 La dispersion est maintenue sous agitation douce durant le procédé (agitateur à hélices).

Dans la cuve à matière de type Würster, un kilogramme de neutres, dont la taille peut être comprise entre 500 et 600 μm , 710 et 850 μm ou 850 et 1000 μm , est introduit.

- 5 La température moyenne d'entrée d'air est de 65° C, le débit de pulvérisation moyen est de 20 g/min, le débit d'air de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de pulvérisation de 1 mm.
- 10 Une fois la dispersion de Milnacipran épuisée, les minigranules sont séchés durant 5 minutes en lit d'air fluidisé à 65° C puis en étuve ventilée à 45° C pendant 24 heures.

Le mode opératoire décrit ci-dessus est transposé au niveau d'un appareillage pilote de marque GLATT de type GPCG5.

- 15 La préparation de la dispersion du Milnacipran dans la solution isopropanolique de PVP K30 se fait dans les mêmes conditions que précédemment en multipliant les quantités mises en oeuvre par le facteur 8,4.

Dans la cuve à matière de type Würster, 8,4 Kg de neutres dont la taille est comprise entre 710 et 850 microns sont introduits.

- 20 25 La température moyenne d'entrée d'air est de 55° C, le débit de pulvérisation moyen de 150 g/min, le débit d'air de 260 m³/h, la pression d'atomisation de 3,5 bars et le diamètre de la buse est de 1,2 mm.
- 30 Une fois la dispersion de Milnacipran épuisée, les minigranules sont séchés durant 5 minutes en lit d'air fluidisé à 55° C puis en étuve ventilée à 45° C pendant 24 heures.

Description des formules :

5	Composants	Quantités mises en oeuvre (kg)		Formule centésimales (%)
		GPCG1	GPCG5	
	Non-pareils	1,00	8,40	38,46
	PVP K30	0,40	3,36	15,38
	Milnacipran	1,20	10,08	46,15

10 Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule est voisine de 510 µg conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant, en fonction de la taille des non-pareils choisis (500 à 600 µm, 710 à 850 µm ou 850 à 1000 µm) environ 570, 190 ou 125 minigranules.

15

Exemple n° 3 :

Le Milnacipran et un excipient, la cellulose microcristalline dont le nom de marque est l'Avicel PH101, sont mélangés à partie égale (150 grammes chacun) dans un mélangeur de type Turbula T2 pendant 10 minutes.

Le mélange ainsi constitué est humidifié dans un mélangeur planétaire de type Kenwood Major.

25

Le liquide utilisé est l'eau purifiée et sa quantité est ajustée afin d'obtenir une masse plastique. Le temps de mouillage dure 5 minutes et le malaxage 3 minutes.

30

La masse plastique ainsi obtenue est extrudée dans un extrudeur de type GABLER PHARMEX 35T à l'aide d'une vis de 450 mm de long pour 45 mm de diamètre qui tourne à la vitesse de 50 RPM.

La grille d'extrusion présente des mailles de 1 mm et est orientée dans l'axe de la vis sans fin.

L'extrusion se fait à température ambiante.

5

Les extrudats obtenus sont ensuite sphéronisés à l'aide d'un sphéroniseur GABLER SPHAEROMAT SPH 250 dont la vitesse est réglée à 1000 RPM durant 1 minute puis à 120 RPM durant 9 minutes.

- 10 Le séchage se fait en étuve ventilée à la température de 40° C jusqu'à ce que le taux d'humidité résiduelle soit inférieur à 3 %.

Les minigranules ainsi obtenus présentent une granulométrie comprise entre 1 mm et 1,4 mm et un rapport d'élongation de 0,86.

15

Description de la formule :

	Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
20	Milnacipran	150	50
	Avicel PH101	150	50

- Au cours de cette opération de montage la concentration par minigranule est voisine de 500 µg conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant environ 200 minigranules.

Exemple n° 4 :

- 30 Le procédé opératoire utilisé dans cet exemple est également l'extrusion-sphéronisation. Mais l'extrusion, à l'inverse de l'exemple n° 3, se fait radialement à la vis.

Le mélange des différents composants qui varient en qualité et en quantité en fonction des deux formules décrites, s'effectue dans un granulateur LODIGE® pendant 5 minutes à vitesse constante.

- 5 Le liquide de mouillage est de l'eau purifiée qui représente en fonction des formules de 15 à 18 % de la masse.

La masse plastique est extrudée radialement et forcée à vitesse constante à travers une grille de 1 mm de diamètre.

10

Les extrudats obtenus sont sphéronisés par lot de 500 g dans un sphéroniseur Colette Marumerizer durant 5 à 10 minutes en fonction des formules.

- 15 Les minigranules obtenus sont séchés 24 heures à 40° C en étuve ventilée.

Description des formules :

	FESR1		FESR2		
	Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
20	Avicel PH102	250	50	93,75	18,75
	Avicel CL611			31,25	6,25
25	Milnacipran	250	50	375,00	75,00

- Au cours de cette opération de montage, la concentration par minigranule est de 400 µg ou de 1160 µg conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant respectivement environ 240 ou 85 minigranules selon la formule d'extrusion.

Exemple n° 5 :

Dans l'exemple n° 5, la réalisation des minigranules dosés en Milnacipran se fait par granulation sphérique en lit d'air fluidisé.

5

L'appareillage se caractérise par un disque rotatif dont l'écartement avec la paroi de la cuve à matière permet de moduler l'admission d'air. Sous l'action combinée de la rotation du disque et du flux d'air ascendant, les particules suivent un mouvement en spiral. Dans le 10 même temps, un liquide de mouillage est pulvérisé tangentiellement au mélange. L'association de ces opérations conduit à l'obtention de particules sphériques.

Le mélange composé de 250 g de Milnacipran et de 250 g d'Avicel 15 PH101 s'effectue au sein de la cuve à matière pendant trois minutes. L'air est admis à un débit de 100 m³/h et le disque rotatif tourne à 180 RPM.

Au sein du même appareillage, l'humidification de la masse s'effectue 20 par pulvérisation tangentielle d'eau purifiée.

Le débit de pulvérisation est de 20 g/min et la vitesse de rotation du disque est augmentée de 180 RPM à 1080 RPM par incrémentation de 180 RPM toutes les minutes.

25

La température d'entrée d'air est de 50° C, la pression d'atomisation est de 2 bars et le diamètre de la buse de 1,2 mm.

30

Durant l'humidification du mélange, les particules s'agglomèrent, donnant des grains qui, par roulement sur les parois lisses et cylindriques de la cuve, se densifient en prenant un aspect sphérique.

Une fois les minigranules obtenus, ceux-ci sont séchés au sein de la cuve rotor pendant 10 minutes à 60° C puis pendant 12 heures à 40 ° C en étuve ventilée.

- 5 Ces minigranules se caractérisent par une répartition granulométrique comprise entre 700 et 1400 microns et un facteur d'elongation de 0,85.

Description de la formule :

10

Composants	Quantité mise en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Avicel PH101	250	50
Milnacipran	250	50

- 15 Au cours de cette opération de montage la concentration par minigranule est voisine de 625 µg conduisant pour une dose administrable de 100 mg, à une composition renfermant environ 160 minigranules.
- 20 Les exemples allant de 6 à 16 décrivent les procédés et compasants utilisés pour la réalisation de l'enrobage des minigranules.

Exemple n ° 6 :

- 25 Des minigranules réalisés par la méthode décrite dans l'exemple n° 2 sont enrobés à l'aide du même procédé technologique.

Dans 1 500 g d'une solution organique composée de 80 % d'Isopropanol et de 20 % d'acétone, sont dissous 180 g de polymère filmogène dont le nom commercial est l'Eudragit RS 100.

A cette solution est ajouté 27 g de diéthylphthalate qui joue le rôle de plastifiant.

Dans 750 g d'une solution organique de même composition que celle préalablement décrite, sont ajoutés 90 g de talc jouant le rôle d'agent antiadhérent. Cette proportion de talc est dispersée par un

5 polydisperseur de type ultra-turrax.

- Cette dispersion est incorporée à la solution d'Eudragit RS100 et maintenue sous agitation (agitateurs à hélices) durant la pulvérisation.
- 10 La préparation d'enrobage est maintenue sous agitation (agitateurs à hélices) durant la pulvérisation.

La température moyenne d'air d'entrée est de 45° C, le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 1,5 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

15

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 20 %, 25% ou 30% du poids des minigranules actives.

20

Description des formules :

FEW49					
	20 %	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	30 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)				
Minigranules ex 2	500,00	75,20	500,00	70,80	
Eudragit RS100	100,00	15,05	125,00	17,70	
Diéthylphthalate	15,00	7,50	18,75	2,65	
Microtalc	50,00	2,25	62,50	8,85	
				150,00	20,10
				22,50	3,00
				75,00	10,00

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
20 % Ecart-type	0,17	0,34	15,93	100,60	101,40	101,50	2 h 41
25 % Ecart-type	0,47	0,42	3,65	1,26	1,20	1,12	
30 % Ecart-type	0,11	0,25	1,28	95,75	101,50	101,60	2 h 51

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 µg et dont les épaisseurs de film sont égales à 112, 141 et 169 µm (masses surfaciques égales à 4,74, 5,93 et 7,12 mg/cm²), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 7 :

Cet exemple se différencie principalement du précédent par le fait que
10 le polymère filmogène utilisé se présente sous forme de dispersion aqueuse dont le nom commercial est Eudragit RS30D, que le plastifiant est le triéthylcitrate et que les non pareils ont une taille comprise entre 850 et 1000 microns.

15 Dans 417 g de dispersion aqueuse d'Eudragit RS30D, sont incorporés 19 g de triéthylcitrate sous agitation douce. Dans 400 g d'eau purifiée, sont introduits 50 g de talc dispersés à l'aide d'un polydisperseur de type ultraturrax. Une fois obtenue une dispersion homogène de talc, celle-ci est ajoutée à la première préparation et maintenue sous
20 agitation douce pendant toute la durée de la pulvérisation.

25 La température d'air d'entrée est comprise entre 50 et 55° C, le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air est de 85 m³/h,

la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymères d'enrobage peut représenter 20 ou

25 % du poids de minigranules non enrobés.

30

Description des formules :

	FEW14		
	20 %		25 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Minigranules ex 2	500,00	76,30	500,00
Eudragit RS30D	100,00	15,30	125,00
Triéthylcitrate	15,00	2,30	19,00
Talc	40,00	6,10	50,00

Les pourcentages disssous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
20 %	0,34	2,05	66,02	94,05	99,59	100,29	1 h 44
Ecart-type	0,10	1,56	0,58	0,14	0,19	0,18	
25 %	0,33	0,60	10,67	89,37	100,63	101,90	2 h 36
Ecart-type	0,01	0,12	1,17	0,58	0,51	1,14	

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 780 µg et dont les épaisseurs de film sont égales à 151 et 188 µm (masses surfaciques égales à 5,5 et 6,85 mg/cm²), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 8 :

- Cet exemple se différencie du précédent par le fait que le polymère filmogène utilisé est de l'Eudragit NE30D et non plus de l'Eudragit RS30D, que l'on n'utilise pas de plastifiant car la température de transition vitreuse du polymère est faible et que l'on utilise 75 % de talc par rapport au poids de polymère sec et que les non-pareils ont une taille comprise entre 710 et 850 microns.
- 10 Dans 323,2 g d'eau purifiée sont dispersés, à l'aide d'un polydisperseur de type ultra-turrax, 65,6 g de talc.

Une fois obtenue une dispersion homogène, celle-ci est incorporée à 291,7 g d'Eudragit NE30D sous agitation douce (agitateur à hélices). La dispersion ainsi obtenue est maintenue sous agitation pendant la pulvérisation.

La température moyenne d'entrée d'air est de 35° C, le débit de pulvérisation moyen est de 10 g/min, le débit d'air moyen de 110 m³/h, 25 la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 30 12,5, 15, 17,5 % du poids de microgranules non enrobés.

Description des formules :

Composants	FEW60			
	10 %	12,50 %	15 %	17,50 %
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	85,10	500,00	82,50
Eudragit NE 30D	50,00	8,50	62,500	10,25
Microtalc	37,50	6,40	46,875	7,70

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 % Ecart-type	2,36 0,95	22,61 0,79	56,85 0,41	79,48 0,54	93,15 0,63	97,11 0,61	1 h 41
12,50 % Ecart-type	0,68 0,18	4,40 0,65	36,86 1,29	66,63 0,51	86,64 0,16	96,63 0,22	2 h 38
15 % Ecart-type	0,45 0,19	1,70 0,44	17,28 1,00	53,54 0,07	78,67 0,16	88,50 0,04	3 h 40
17,50 % Ecart-type	0,13 0,20	0,39 0,26	2,40 0,60	35,86 0,72	68,01 0,74	81,43 0,72	5 h 16

Les formules à 10, et 17,5 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 µg et dont les épaisseurs de film sont égales à 51, et 89 µm (masses surfaciques égales à 2,15 et 3,94 mg/cm²), ne permettent pas d'atteindre l'objectif
5 in vitro précédemment cité.

Par contre, de façon surprenante, la formule à 12,5 % et 15 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg, dont l'épaisseur de film est voisine
10 de 63 et 76 µm (masse surfacique égale à 2,81 et 3,37 mg/cm²) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant.

Exemple n°9 :

15 L'exemple n° 9 se différencie principalement des précédents exemples par le fait que le polymère d'enrobage n'est plus un copolymère des acides acryliques métha et éthacryliques mais est de l'éthylcellulose présenté sous forme de dispersion aqueuse à un taux compris entre 24,5 et 29,5 %. Cette dispersion est commercialisée sous le nom
20 d'Aquacoat ECD30 et se compose également d'un tensio-actif, le lauryl sulfate de sodium, à un taux compris entre 0,9 et 1,7 % et d'un agent stabilisant, l'alcool céthylique, à un taux compris entre 1,7 et 3,3 %.

Dans 246 g d'eau purifiée, sont incorporés 334 g d'Aquacoat ECD sous
25 agitation douce (agitateur à hélices) puis 20 g de plastifiant, le triéthylcitrate, sont ajoutés à la dispersion. Pour permettre une bonne répartition du plastifiant, l'agitation est poursuivie pendant 30 minutes avant le début de la pulvérisation durant laquelle elle est maintenue.

30 La température moyenne d'air d'entrée est de 52,5° C, le débit moyen de pulvérisation est de 10 g/min, le débit d'air est de 85 m³/h, la pression de pulvérisation est de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids de microgranules non enrobés.

5 A la fin de la pulvérisation, un séchage en lit d'air fluidisé est réalisé à 40° C pendant 5 minutes. Les minigranules sont ensuite déchargés et séchés pendant 24 heures à 40° C en étuve ventilée.

10 En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids de minigranules non enrobés.

Description des formules :

15

Composants	FEW16					
	10 %	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	15 %	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Minigranules ex 2	500,00	89,30	500,00	84,70	80,00	500,00
Aquacoat ECD 30	50,00	8,90	75,00	12,70	100,00	16,10
Triéthyl citrate	10,00	1,80	15,00	2,50	20,00	3,20

Les pourcentages dissois sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 % Ecart-type	34,17 2,73	50,82 3,05	67,38 2,90	80,93 2,20	91,34 1,48	95,53 1,08	58 min
15 % Ecart-type	8,18 0,76	21,17 0,78	36,34 0,54	52,15 0,43	67,27 0,36	75,54 0,35	3 h 54
20 % Ecart-type	0,62 0,18	5,70 0,66	19,76 0,53	35,75 0,92	50,94 0,92	60,21 0,49	7 h 57

Ces formules, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 510 µg et dont les épaisseurs de film sont égales à 75, 113 et 150 µm (masses surfaciques égales à 2,74, 4,11 et 5,48 mg/cm²), ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Exemple n° 10 :

10 Cet exemple se différencie de l'exemple précédent par le fait que la dispersion aqueuse d'éthylcellulose est commercialisée sous le nom de Surelease et que sa composition est différente de l'Aquacoat ECD30.

15 Cette dispersion se compose d'éthylcellulose, d'un plastifiant qui peut être le dibutyl sébaçate ou de l'huile de coco fractionnée appelée encore miglyol, d'un stabilisant coplastifiant l'acide oléïque et d'une base aqueuse d'hydroxyde d'ammonium. Dans cet exemple précis, le plastifiant est du dibutyl sébaçate.

20 La préparation de la dispersion d'enrobage se fait en incorporant à 915 grammes d'eau purifiée, 400 g de Surelease E-7-7050 sous agitation douce (agitateur à hélices).

25

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 10, 15 ou 20 % du poids des microgranules non enrobés.

L'opération d'enrobage ainsi que le séchage des minigranules s'effectuent de la même façon que dans l'exemple 10.

Description des formules :

FEW26						
	10 %		15 %		20 %	
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Minigranules ex 2	500,00	90,90	500,00	86,90	500,00	83,30
Surelease E7-7050	50,00	9,10	75,00	13,10	100,00	16,70

Les pourcentages dissois les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
10 % Ecart-type	32,48	50,61	68,51	84,90	97,32	101,32	1 h
15 % Ecart-type	0,50	0,83	1,22	1,33	1,25	0,94	
20 % Ecart-type	7,15	18,48	35,99	56,38	75,96	86,65	3 h 14
	0,12	0,19	0,28	0,31	0,32	0,33	
	0,77	2,66	11,27	32,54	51,83	62,68	7 h 28
	0,21	0,38	0,37	0,48	0,55	0,58	

Les formules à 10 et 20 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 52 et 103 µm (masses surfaciques égales à 2,27 et 4,54 mg/cm²) ne permettent pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

Par contre, de façon surprenante, la formule à 15 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg, dont l'épaisseur de film est égale à 77,5 µm (masse surfacique égale à 3,41 mg/cm²) atteint l'objectif in vitro évoqué auparavant.

Exemple n° II :

- 15 Cet exemple se différencie des exemples n° 9 et 10 par le fait que le polymère d'enrobage, l'éthylcellulose, ne se présente plus sous la forme d'une dispersion mais sous la forme d'une solution éthanolique du polymère filmogène.
- 20 Dans 900 grammes d'éthanol, sont incorporés progressivement 50 g d'éthylcellulose sous agitation vive (agitateur à hélices). Le mélange est maintenu sous agitation pendant une heure.
- 25 Dans 300 g d'éthanol, sont dispersés, à l'aide d'un polydisperseur de type Ultra-turrax, 25 grammes de talc durant le temps nécessaire à l'homogénéisation de la dispersion.
- 30 A la solution éthanolique d'éthylcellulose, sont ajoutés 10 g de plastifiant, le dibutyl sébaçate et la dispersion de talc sous agitation douce (agitateur à hélices). Cette agitation est maintenue durant la pulvérisation.

Durant l'opération d'enrobage, la température moyenne d'entrée d'air est de 40° C, le débit moyen de pulvérisation est de 11 g/min, le débit

d'air moyen de 85 m³/h, la pression de pulvérisation de 2 bars et le diamètre de la buse de 0,8 mm.

Les minigranules sont ensuite séchés en lit d'air fluidisé à 35° C
5 pendant 5 minutes. Un séchage complémentaire en étuve ventilée
pendant 24 heures à 40° C est opéré.

En fonction de la quantité du liquide d'enrobage déposé sur les
microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5,
10 7,5, 10 % du poids de microgranules non enrobés.

Description des formules :

FFW41					
	5 %		7,50 %		10 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Quantités centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Microgranules ex 2	500,00	92,20	500,00	88,70	500,00
Ethylcellulose N22NF	25,00	4,60	37,50	6,75	50,00
Triéthyl citrate	5,00	0,90	7,50	1,30	10,00
Talc	12,50	2,30	18,75	3,30	25,00
					4,30

Les pourcentages disous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	10,86 0,36	29,39 0,25	49,58 0,33	68,75 0,22	83,07 0,08	88,82 0,18	2 h
7,50 % Ecart-type	0,87 0,02	9,27 0,54	32,89 0,40	56,19 0,80	76,86 1,34	86,63 1,55	3 h 20
10 % Ecart-type	0,15 0,06	0,96 0,09	17,83 0,37	41,64 0,49	61,88 0,64	72,07 0,65	5 h 14

La formule à 10 % de polymère dont la concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé est de 510 µg, dont l'épaisseur de film est de 54 µm (masse surfacique égale à 2,32 mg/cm²) ne permet pas d'atteindre l'objectif in vitro précédemment cité.

5

Par contre, de façon surprenante, les formules à 5 et 7,5 % de polymère renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 27 et 40 µm (masses surfaciques égales à 1,16 et 1,74 mg/cm²) atteignent l'objectif in vitro évoqué auparavant.

10

Exemple n° 12 :

Cet exemple se différencie de l'exemple 11 par le fait que les non-pareils utilisés dans l'opération de fixation du F2207 en lit d'air fluidisé sont d'une taille comprise entre 500 et 600 microns et non pas comprise entre 710 et 850 microns et que le plastifiant est le dibutylsébaçate et non pas le triéthylcitrate.

15

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 ou 10 % du poids de microgranules non enrobés.

20

Description des formules :

25

FEW52						
	5 %		7,50 %		10 %	
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre(g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 2	500,00	92,20	500,00	88,70	500,00	85,50
Ethylcellulose N22NF	25,00	4,60	37,50	6,75	50,00	8,50
Dibutyl sébacate	5,00	0,90	7,50	1,30	10,00	1,70
Talc	12,50	2,30	18,75	3,30	25,00	4,30

Les pourcentages dissois sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	33,41	57,10	77,95	92,75	100,36	102,15	49 min
7,5 % Ecart-type	0,06	0,17	0,02	0,26	0,55	0,62	
10 % Ecart-type	8,10	23,70	48,04	69,15	85,85	92,91	2 h 08
	0,25	0,47	0,36	0,19	0,60	0,68	
	2,53	8,32	31,94	55,17	75,31	84,84	3 h 18
	2,71	2,26	2,49	1,55	2,15	2,65	

La formule à 5 % de polymère, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 175 µg et dont l'épaisseur de film est égale à 12 µm (masse surfacique égale à 0,77 mg/cm²), ne permet pas d'atteindre l'objectif *in vitro* précédemment cité.

5

Par contre, de façon surprenante, les formules à 7,5 et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 175 µg dont les épaisseurs de film sont égales à 18 et 28 µm (masses surfaciques égales à 1,15 et 1,54 mg/cm²) atteignent l'objectif *in vitro* évoqué auparavant.

10

Exemple n° 13 :

15

Cet exemple se différencie des exemples précédents par le fait que la fixation du Milnacipran s'est faite suivant l'exemple n° 1 et non plus suivant l'exemple n° 2. Par contre, la composition de l'enrobage est identique celle décrite dans l'exemple n° 11.

20

Les conditions opératoires sont modifiées au niveau de la température moyenne d'entrée d'air qui est fixée à 50° C.

25

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les microgranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 et 10 % du poids de microgranules non enrobés.

Description des formules :

Composants	FEW73					
	5 %	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Microgranules ex. 1	1 000,00	95,15	1 000,00	93,60	1 000,00	92,12
Ethylcellulose N22NF	30,00	2,85	40,00	3,75	50,00	4,60
Triéthyl citrate	15,00	1,40	20,00	1,90	25,00	2,30
Talc	16,00	0,60	8,00	0,75	10,00	0,90

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	4,40	25,00	52,00	73,30	88,80	94,30	1 h 54
7,5 % Ecart-type	0,70	1,40	0,80	0,50	0,40	0,50	
10 % Ecart-type	1,10	7,70	32,70	57,90	79,30	89,20	3 h 11
	0,20	0,35	0,50	0,70	0,90	0,90	
	0,50	2,40	18,70	47,30	71,60	83,90	4 h 20
	0,30	0,30	0,70	1,30	1,10	0,90	

De façon surprenante, la formule FEW73 à 5, 7,5 et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 28, 43 et 57 µm (masses surfaciques égales à 1,19, 1,79 et 2,38 mg/cm²) atteignent l'objectif *in vitro* évoqué auparavant. Les courbes de dissolution dans le tampon phosphate à pH 7,2 sont indiquées ci-après dans la figure n° 1 annexée.

- Exemple n° 14 :
- 10 Cet exemple se différencie du précédent par le fait que l'opération d'enrobage des minigranules se fait sur un appareillage pilote de type GLATT GPCG5.

15 Les proportions des différents composants sont multipliés par le facteur 15.

20 La température moyenne d'air d'entrée est fixée à 52° C, le débit moyen de pulvérisation est de 110 g/min, le débit d'air moyen est de 300 m³/h, la pression de pulvérisation est de 3 bars et le diamètre de la buse de 1,2 mm.

25 En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 5, 7,5 et 10% du poids de minigranules non enrobés.

Description des formules :

Composants	9584/5		9584/7,5		9584/10	
	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)
Microgranules ex 1	15,00	92,20	15,00	88,70	15,00	85,50
Ethycellulose N22NF	0,750	4,60	1,1250	6,65	1,50	8,60
Triéthylcitrate	0,150	0,90	0,2250	1,35	0,30	1,70
Talc	0,375	2,30	0,5625	3,30	0,75	4,30

Les pourcentages dissois sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
5 % Ecart-type	6,00 0,80	25,20 0,80	49,00 1,20	70,30 0,90	87,90 1,40	95,40 0,85	2 h 06
7,50 % Ecart-type	2,80 0,80	6,00 1,20	27,60 2,10	53,50 1,80	76,80 1,70	87,10 2,30	3 h 45
10 % Ecart-type	2,30 0,60	2,60 0,95	12,50 1,30	42,70 3,65	73,60 1,60	86,70 2,00	4 h 50

De façon surprenante, la formule 9584 à 5, 7,5 et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule non enrobé de 510 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 28, 43 et 57 µm (masses surfaciques égales à 1,19, 1,79 et 2,38 mg/cm²) atteignent 5 l'objectif in vitro évoqué auparavant. Les courbes de dissolution in vitro dans le tampon phosphate à pH 7,2 sont données dans la figure 2 annexée.

10 Ces formules conditionnées en blister PVC (250 µm)/PVDC (40 g/m²), aluminium (20 µm) sont stables pendant au moins 6 mois à 30°C/70 % HR.

Exemple n° 15 :

15 L'exemple n° 15 se différencie de l'ensemble des exemples précédents par le fait que les microgranules actifs sont réalisés suivant l'exemple n° 3, c'est à dire par extrusion axiale puis sphéronisation. La préparation de la solution d'enrobage ainsi que l'opération d'enrobage se font suivant l'exemple précédent.

20

Description des formules :

		FEW 61	
		7,50 %	10 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Microgranules ex 3	500,00	88,70	500,00
Ethylcellulose N22NF	37,50	6,65	50,00
Triéthylcitrate	7,50	1,35	10,00
Microtalc	18,75	3,30	25,00

Les pourcentages dissous sont les suivants :

	0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
7,50 % Ecart-type	10,16 0,37	29,44 0,93	54,10 0,93	74,50 0,84	89,10 0,56	98,20 0,39	1 h 46
10 % Ecart-type	3,00 0,14	10,20 0,44	29,96 0,47	51,41 0,70	70,62 0,72	81,21 0,66	3 h 40

De façon surprenante, la formule FEW61 à 7,5 % et 10 % de polymère, renfermant une concentration de Milnacipran par minigranule de 500 µg, dont les épaisseurs de film sont égales à 21 et 28 µm (masses surfaciques égales à 1,25 et 1,67 mg/cm²) atteignent l'objectif *in vitro* évoqué auparavant.

5

Exemple n° 16 :

Cet exemple se différencie des exemples précédents par le fait que les 10 microgranules actifs ont été réalisés suivant l'exemple n° 5, c'est-à-dire par rotogranulation en lit d'air fluidisé.

15

La préparation de la dispersion d'enrobage ainsi que l'opération d'enrobage se fait suivant l'exemple n° 10, sachant que dans ce cas il s'agit de Surelease E-7-7060 dont le plastifiant est le Miglyol et non pas 15 le Dibuthyl sébaçate.

20

En fonction de la quantité de liquide d'enrobage déposée sur les minigranules, le taux de polymère sec d'enrobage peut représenter 15 et 20 % du poids des minigranules non enrobés.

Description des formules :

		FEW45	
		15 %	20 %
Composants	Quantités mises en oeuvre (g)	Formule centésimale (%)	Quantités mises en oeuvre (g)
Microgranules ex 5	500,00	86,95	500,00
Surelease E-7-7060	75,00	13,05	100,00

Les pourcentages dissous sont les suivants :

		0,50 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	T 50 %
15 %	Ecart-type	52,60 0,80	72,30 1,00	86,00 0,60	93,60 0,40	96,10 0,70	96,50 0,70	28 min
20 %	Ecart-type	29,40 0,70	45,70 0,80	62,60 1,00	78,40 0,80	90,20 0,30	94,80 0,30	1 h 19

Les formules à 15 % et à 20 % de polymère, dont la concentration de Milnacipran par minigranule est de 500 µg et dont les épaisseurs de film sont égales à 65 µm et 87,5 µm (masse surfacique égale à 3,13 et 4,2 mg/cm²), ne permettent pas d'atteindre l'objectif *in vitro* précédemment cité.

REVENDICATIONS

- 1) Forme galénique à libération prolongée, destinée à l'administration par voie orale en une prise journalière unique de 60 à 140 mg de Milnacipran, se présentant sous une forme multiparticulaire réunissant une pluralité de minigranules comportant chacune une minisphère active comprenant un noyau de saccharose et/ou d'amidon de granulométrie comprise entre 200 et 2 000 µm et renfermant de 150 à 1 000 µg de Milnacipran ainsi qu'un agent liant, chaque minigranule étant enrobé par un film, à base d'au moins un polymère non hydrosoluble mais perméable aux liquides physiologiques, d'épaisseur comprise entre 20 et 100 µm, ladite forme galénique permettant une libération in vitro correspondant au profil suivant :
 - * entre 10 et 55 % de la dose libérée en 2 heures
 - * entre 40 et 75 % de la dose libérée en 4 heures
 - * entre 70 et 90 % de la dose libérée en 8 heures
 - * entre 80 et 100 % de la dose libérée en 12 heures
- 2) Forme galénique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la dose unitaire de Milnacipran administrable est plus particulièrement comprise entre 80 et 120 mg et de préférence égale à 100 mg.
- 3) Forme galénique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le Milnacipran est utilisé sous la forme d'une dose thérapeutiquement équivalente de son énantiomère Cis-D.
- 4) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les minisphères actives non enrobées, fabriquées dans une turbine ou dans un lit d'air fluidisé, sont obtenues à partir de non-pareils de taille comprise entre 200 et 2 000 µm, plus précisément entre 500 et 1 000 µm.

- 5) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que les non-pareils sont composés de saccharose et/ou d'amidon, de préférence d'un mélange d'environ 75 % saccharose et d'environ 25 % d'amidon.
- 5
- 6) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les minigranules actifs non enrobés sont obtenus par extrusion-sphéronisation.
- 10 7) Forme galénique selon la revendication 6, caractérisée en ce que, au cours de l'opération d'extrusion-sphéronisation, on utilise un agent liant choisi parmi la cellulose microcristalline, l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose, la gélatine, le lactose, l'amidon, un mono- ou di- ou tri-glycéride, les gommes guar, arabique, adragante, les pectines, les alginates et leurs mélanges.
- 15
- 8) Forme galénique selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est la cellulose microcristalline dans des proportions massiques comprises entre 25 et 75 %, plus précisément égale à 50 %.
- 20
- 9) Forme galénique selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que, au cours de l'opération d'extrusion-sphéronisation, on utilise un solvant de mouillage choisi parmi l'eau purifiée, l'éthanol, l'isopropanol et leurs mélanges respectifs.
- 25
- 10) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est la PVP de poids moléculaire voisin de 50 000 Da en solution dans l'éthanol, CH_2Cl_2 , l'acétone, l'isopropanol et leurs mélanges, la masse de PVP représentant 3 à 50 %, de préférence environ 20 % de celle de la solution de mouillage et de préférence 2 à 4 % de celle des minisphères actives non enrobées.
- 30

- 11) Forme galénique selon la revendication 10, caractérisée en ce que les minisphères contiennent en outre un agent anti-adhérent, tel que le talc, à raison de 0,5 à 20 %, de préférence 3 à 4 % en poids par rapport au poids des microsphères actives non enrobées.
5
- 12) Forme galénique selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent liant utilisé est choisi parmi l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthyl cellulose ou l'hydroxypropyl cellulose, la carboxyméthyl cellulose, la gélatine, les gommes arabique, adragante, guar, les pectines, les alginates, une solution de saccharose, et leurs mélanges.
10
- 13) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 4 et 10 à 12, caractérisée en ce que le Milnacipran en dispersion dans l'isopropanol à un taux massique de 10 à 40 %, préférentiellement 20 %, est pulvérisé sur les non-pareils à un taux massique de 40 à 50 %, plus précisément 46 %.
15
- 14) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 710 et 850 µm, on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 440 à 555 µg de Milnacipran.
20
- 15) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 850 et 1 000 µm, on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 680 à 850 µg de Milnacipran.
25
- 16) Forme galénique selon la revendication 13, caractérisée en ce que en utilisant des non-pareils de taille comprise entre 500 et 600 µm, on obtient des minisphères actives non enrobées contenant 150 à 185 µg, plus précisément 170 µg de Milnacipran.
30

- 17) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que le film d'enrobage des minigranules est obtenu à l'aide d'un agent d'enrobage constitué d'un ou plusieurs copolymères méthacryliques de type poly (éthacrylate, méthyl méthacrylate) en dispersion aqueuse ou de type poly (éthyl acrylate, méthyl méthacrylate, chlorure de triméthyl ammonium, méthyl méthacrylate) en solvant organique ou en dispersion aqueuse, la masse de polymère sec utilisé étant de préférence comprise entre 5 et 50 % de celle des minigranules.
- 18) Forme galénique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est constitué d'alkyl-cellulose en solution aqueuse dont l'extrait sec représente 5 à 30 % du poids des minigranules.
- 19) Forme galénique selon la revendication 16, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage est constitué d'alkyl-cellulose en solution dans un solvant ou un mélange de solvants organiques, dont l'extrait sec représente 2,5 à 50 % du poids des minigranules.
- 20) Forme galénique selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage contient un agent anti-adhérent choisi parmi le talc, les oxydes métalliques ou des silices.
- 21) Forme galénique selon l'une des revendications 17 à 20, caractérisée en ce que l'agent d'enrobage contient un plastifiant est choisi parmi le triéthylcitrate, le dibutyl sébacate, le dibutylphthalate, diéthylphthalate, l'acétyl triéthylcitrate, le tributylcitrate, l'acétyl triéthylcitrate, la triacétine, les polyéthylènes glycols, le propylène glycol, les glycérols, l'huile de coco fractionnée et l'huile de ricin.
- 22) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération d'enrobage réalisée en lit d'air fluidisé fait intervenir un agent d'enrobage de type éthylcellulose en solution éthanolique à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris

entre 3 et 15 % et de préférence compris entre 4 et 10 %, conduisant à une épaisseur de film comprise entre 20 et 60 µm.

- 5 23) Forme galénique selon la revendication 22, caractérisée par le fait que le film d'enrobage à base d'éthylcellulose comprend un plastifiant, le triéthylcitrate ou le dibutyl sébaçate, à un taux exprimé par rapport au poids de polymère sec compris entre 15 et 25 % et de préférence égal à environ 20 %.
- 10 24) Forme galénique selon la revendication 23, caractérisée par le fait que le film d'enrobage à base d'éthylcellulose comprend un agent de charge tel que le talc, dont le taux exprimé par rapport au poids de polymère sec est compris entre 20 et 70 % et de préférence égal à environ 50 %.
- 15 25) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération de pelliculage réalisée en lit d'air fluidisé fait appel à un agent d'enrobage de type éthylcellulose en suspension aqueuse, à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris entre 5 et 30 % de préférence entre 12,5 % et 17,5 % conduisant à une épaisseur de film compris entre 60 et 90 µm.
- 20 26) Forme galénique selon l'une des revendications 1 à 16, pour laquelle l'opération d'enrobage réalisée en lit d'air fluidisé comprend un agent d'enrobage de type polyéthylacrylate méthylméthacrylate en dispersion aqueuse, à un taux de polymère sec par rapport au poids des minisphères compris entre 10 et 20 % et plus particulièrement entre 12,5 % et 15 % soit une épaisseur de film comprise entre 60 et 80 µm.
- 25 27) Forme galénique selon l'une des revendications 25 et 26, caractérisée par le fait que le film d'enrobage comprend un agent de charge, en particulier le talc, à un taux exprimé par rapport au poids sec de l'agent d'enrobage polymère compris entre 20 et 70 %, de préférence égal à environ 50 %.
- 30
- 35

Figure n°1 : CINETIQUES DE DISSOLUTION MOYENNES IN VITRO
DES FORMULES FEW73 A 5, 7,5 et 10% D'ETHYLCELLULOSE

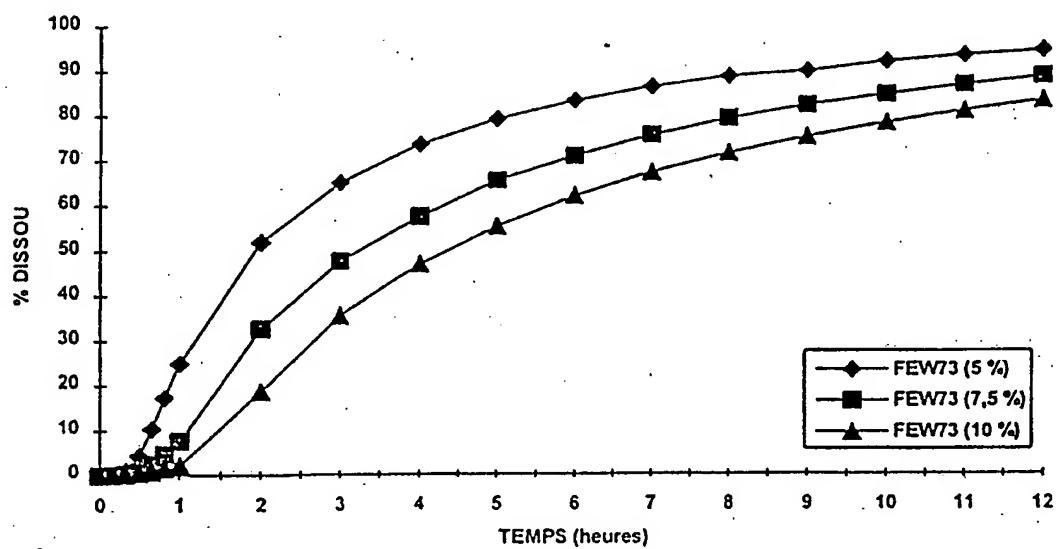
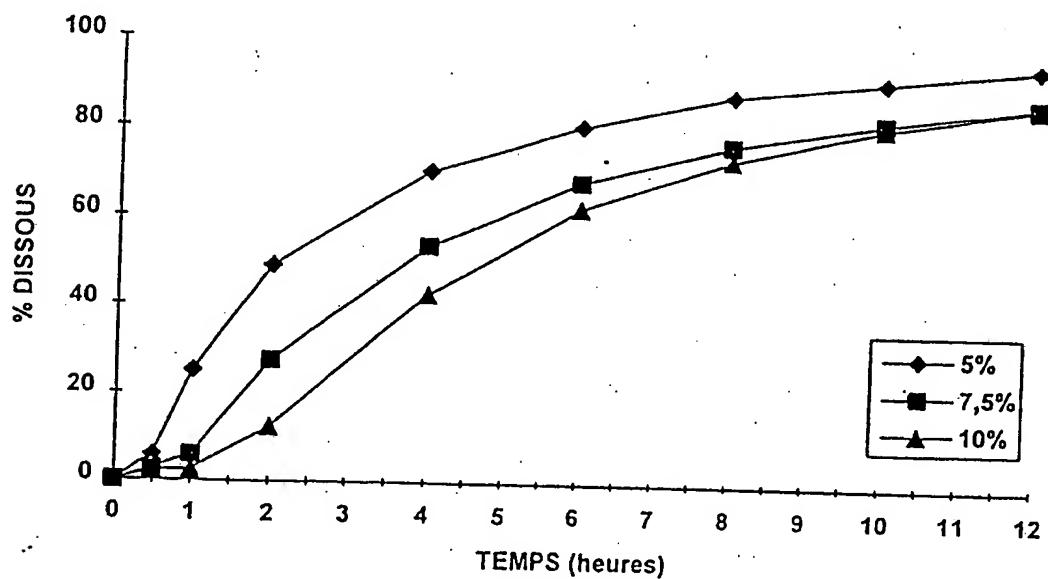


Figure n°2 : CINETIQUES DE DISSOLUTION MOYENNES IN VITRO DES FORMULES 9584 A 5, 7,5 et 10% D'ETHYLCELLULOSE



REPUBLIQUE FRANCAISE

**INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE**

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2752732
IV enregistrement
national

FA 533130
FR 9610528

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP 0 687 472 A (ELI LILLY) * le document en entier * ---	1-27
A,D	EP 0 377 381 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) * page 2, ligne 15 - ligne 30 * ---	1
A,D	EP 0 068 999 A (PIERRE FABRE S.A.) * le document en entier * ---	1-27
A,D	EP 0 200 638 A (P.F.MEDICAMENT) * page 1, ligne 1 - ligne 8 * ---	1
A	FR 2 581 060 A (P.F.MEDICAMENT) * page 1, ligne 1 - ligne 8 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
12 Mai 1997		Scarpioni, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul	T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie	E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général	D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite	L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire	& : membre de la même famille, document correspondant	